

DISSERTATION

BONN

1969

TRIJODTHYRONIN - 131 -JOD-AUFNAHME DES SERUMS
MIT SEPHADEX-SÄULEN-CHROMATOGRAPHIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Richard-Osei Adonteng
aus Nkwatia/Ghana

Bonn 1969

TRIJODTHYRONIN - 131 -JOD-AUFNAHME DES SERUMS
MIT SEPHADEX-SÄULEN-CHROMATOGRAPHIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Richard-Osei Adonteng
aus Nkwatia/Ghana

Bonn 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Professor Dr. med. A. Heymer

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juni 1969

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Professor Dr. med. A. Heymer

Herstellung: Richard Schwarzbald, Witterschlick b. Bonn

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0148

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A. EINLEITUNG	8
1. Transport des Schilddrüsenhormons im Blut	8
2. Die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion	9
3. In vitro-Tests - Historische Übersicht	12
B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	16
I. Methodik	16
1. Vorbereitung der Chromatographie- säule	17
2. Vorbereitung des Serums	17
3. Säulenchromatographie	17
4. Theoretische Grundlagen	21
II. Ergebnisse	22
1. Jodgaben	23
2. Vorbehandlung mit Hormonpräparaten	25
3. Der Sephadex-Test während der Menstruation	27
4. Zuverlässigkeit des Sephadex-Tests bei der Verlaufskontrolle der Hyperthyreose-Behandlung	29
5. Reproduzierbarkeit des Sephadex-Tests	33
6. Einfluß der Lagerungsdauer	34
C. DISKUSSION	34
1. Methodik	34
2. Andere in-vitro-Tests	34
a) Erythrozyten-Aufnahmetest	35
b) Tests mit Ionenaustauschern	36
3. Modifikationen des Sephadex-Tests	37
4. Störeinflüsse bei in-vitro-Tests	39
a) Jodgaben	41
b) Östrogen und anabole Hormone	43
c) Menstruation	43

	<u>Seite</u>
5. Der Sephadex-Test bei der Verlaufsbeurteilung der Hyperthyreose	44
a) unter Radiojodbehandlung	44
b) unter Thyreostatika	45
6. Die diagnostische Treffsicherheit der verschiedenen in-vitro-Tests im Vergleich mit den eigenen Untersuchungen	46
a) Erythrozyten-Aufnahmetest	48
b) Sephadex-Test	48
c) Ionenaustauscherharzen	49
D. ZUSAMMENFASSUNG	50
E. LITERATURVERZEICHNIS	53

Verwendete Abkürzungen

BEJ	=	Butanol extrahierbares Jod
Eu	=	Euthyreose
Hyper	=	Hyperthyreose
Hypo	=	Hypothyreose
Imp/min	=	Impulse pro Minute
μCi	=	Mikro-Curie
nm	=	μ
μg	=	Mikrogramm (=Gamma)
p.a.	=	pro analyse
PAS	=	Para-Aminosalicylsäure
PBJ	=	Proteingebundenes Serumjod
SD	=	Schilddrüse
T_3	=	Trijodthyronin
* T_3	=	Radioaktives Trijodthyronin
T_3 Test (Abbott)	=	in-vitro-Trijodthyronin Aufnahmetest mit Ionenaustauscherharz, Testbesteck von Abbott
TBP	=	Thyroxin bindendes Protein
TBPA	=	Thyroxin bindendes Präalbumin
üb.	=	über

Die Trijodthyronin-¹³¹Jod-Aufnahme des Serums mit
Sephadex-Säulen-Chromatographie

A. Einleitung

1) Transport des Schilddrüsenhormons im Blut

Das wichtigste der zirkulierenden Schilddrüsenhormone ist das Thyroxin, welches 1915 erstmals von KENDALL in kristalliner Form dargestellt wurde. Die chemische Konstitution des Hormons wurde von HARRINGTON 1926 entdeckt, die erste Synthese gelang HARRINGTON und BARGER 1927. Erst 25 Jahre später wurde von GROSS und PITT-RIVERS 1951 sowie ROCHE und Mitarb. 1951 als zweites physiologisch von der Schilddrüse sezerniertes Schilddrüsenhormon das Trijodthyronin entdeckt.

Die beiden Schilddrüsenhormone werden zum überwiegenden Teil in loser Bindung an die Serumeiweiße im Blut transportiert. Als Hauptträger fungiert ein Glykoprotein, das sich elektrophoretisch zwischen den Alpha-1- und Alpha-2-Globulinen findet, die sogenannte Inter-Alphafraktion (HORST und RÖSLER 1953). Dieses Thyroxin-bindende-Protein (TBP) hat eine wesentlich stärkere Affinität zum Thyroxin als zum Trijodthyronin, so daß letzteres leicht aus seiner Bindung verdrängt werden kann. 10 bis 20 % der gesamten Schilddrüsenhormone werden in Bindung an das Thyroxin-bindende Präalbumin (TBPA) sowie an die Albumine transportiert. Bei einem Hormonüberschuß erfolgt in geringerem Maße eine Bindung an andere Globulinfraktionen (FLOCK und Mitarb. 1961). Insgesamt binden die Serumeiweiße maximal etwa 18 bis 20 µg % Schilddrüsenhormon (INIDA et al 1964). Ein kleiner Teil des zirkulierenden Schilddrüsenhormons liegt jedoch stets in freier Form vor, wobei sich ein Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Hormon einstellt:

Bei einer vermehrten Bindung der Schilddrüsenhormone an die Serumeiweiße vermindert sich die Menge freien Hormons, nimmt die Proteinbindung ab, so steigt der Anteil des freien Hormons. Nur das freie Hormon kann die Zellmembran penetrieren und sich an intrazelluläre Proteine binden (TATA 1960). Die hormonbindenden Proteine übernehmen somit eine Depotfunktion und regulieren das Hormonangebot an die Zelle.

Aus dieser Eigenschaft der Bluteiweiße erklärt sich die Möglichkeit, durch Bestimmung der Hormonbindungskapazität des Serums Rückschlüsse auf die Schilddrüsenfunktion zu ziehen. Andererseits wird jedoch auch deutlich, daß alle Veränderungen der Serumeiweiße mit einer Zunahme oder Abnahme der hormonbindenden Bestandteile sich auf das Ergebnis derartiger Tests auswirken werden.

2) Die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion

Bei der Häufigkeit, mit der in der klinischen und ambulanten Praxis Schilddrüsenfunktionsstörungen beobachtet werden, überrascht es nicht, daß immer wieder neue Methoden zur exakten Beurteilung der Schilddrüsenfunktion entwickelt werden. Die quantitative Bestimmung der Schilddrüsenfunktion wird vor allem dadurch erschwert, daß sie schon physiologischerweise in erheblichem Ausmaß durch extrathyreoidale, d.h. von der Schilddrüsenfunktion unabhängige Einflüsse, modifiziert werden kann.

Dies gilt insbesondere für die unspezifischen Methoden der Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, wie die Grundumsatzmessung, die Bestimmung des Cholesterins bzw. der Lipide im Serum und die Messung der Achillessehnen-Reflexzeit. Die bei diesen Untersuchungen gemessenen Parameter korrelieren zwar mehr oder weniger mit der Funktion der Schilddrüse, sind aber wegen ihrer Unspezifität eher für die Verlaufskontrolle und nicht isoliert als diagnostische Kriterien brauchbar. Dasselbe gilt auch für die Bestimmung des

Glutathions im Serum, des Hydroxyprolins im Blut und Harn, die Untersuchung des Kreaktinstoffwechsels sowie die Bestimmung der ^{32}P -Aufnahme der Erythrozyten in vitro (vgl. OBERDISSE und KLEIN 1967).

Der erste Ansatz zu einer quantitativen Beurteilung der Schilddrüsenfunktion ergab sich mit der durch von FELLENBERG 1926 erarbeiteten Mikrojodanalyse sowie seine grundlegenden Arbeiten über das Vorkommen, den Kreislauf und den Stoffwechsel des Jods. Später wurde die Analyse dadurch verfeinert, daß nur noch der Jodgehalt des Eiweißniederschlages (Proteingebundenes Serumjod = PBJ) oder des Butanolextrakts (Butanolextrahierbares Jod = BEJ) bestimmt wurde. Das PBJ und in noch größerem Maße das BEJ entsprechen dem Jodgehalt des im Serum zirkulierenden Schilddrüsenhormons, das damit quantitativ bestimmt werden kann. Leider ist aber die PBJ-Bestimmung als einziges Kriterium für die Schilddrüsenfunktion häufig nicht geeignet, da sie durch verschiedene exogene und endogene Ursachen verfälscht werden kann. Durch die vorherige Zufuhr jodhaltiger Medikamente, insbesondere auch Galle- und Nierenröntgenkontrastmittel, kann das PBJ über Wochen und Monate, manchmal sogar über Jahre, erhöht bleiben. Seltener können auch organische Jodverbindungen endogenen Ursprungs wie Mono- oder Dijodtyrosin sowie Thyreoglobulin zu einer nicht durch physiologisches Schilddrüsenhormon hervorgerufenen Erhöhung des PBJ führen. Darüber hinaus können aber auch nichtjodhaltige Substanzen zu einer Verfälschung der PBJ-Werte führen. Neben den therapeutisch verabreichten Thyreostatika können auch pflanzliche Kropfnoxen, wie das Goitrin, sowie ein hoher Nitrat- oder Kalziumgehalt des Wassers neben ihrer strumigenen Wirkung auch ein Absinken des PBJ zur Folge haben. Das Gleiche gilt für verschiedene jodfreie Medikamente, die mitunter eine antithyreoidale Wirkung entfalten, wie das Phenylbutazon, PAS, Thiozyanat und verschiedene bei der Behandlung der Epilepsie verwandte Hydantoinderivate. Andererseits kann ein erhöhter

Östrogenspiegel im Blut, beispielsweise während der Gravidität oder nach der Verabreichung östrogenhaltiger Medikamente (Ovulationshemmer) eine Erhöhung des PBJ bewirken. Schließlich stören quecksilberhaltige Verbindungen, die früher in Form von Diuretika häufig verabreicht wurden, die katalytische Entfärbung der Cer-Lösung, auf der die Untersuchungsmethode beruht, mit dem Ergebnis fälschlich erniedrigter Werte (MEYERS und MAN 1951).

Als einziges Kriterium der Schilddrüsenfunktion ist demnach auch die PBJ-Bestimmung nicht geeignet.

Seit der Einführung von Untersuchungen mit radioaktivem Jod in die Funktionsdiagnostik der Schilddrüse eröffnete sich ein weites Feld für die Erforschung des Stoffwechsels von Jod und Schilddrüsenhormonen. Prinzipiell wird aber mit den routinemäßig verwandten sogenannten Radiojodtests nur die Dynamik des Jodstoffwechsels erfaßt, die aber nicht unmittelbar quantitativ verwertbar ist, wenn nicht gleichzeitig die spezifische Aktivität des radioaktiven Jods mitgemessen wird. Eine erhöhte Jodidspeicherung der Schilddrüse kann deshalb ebenso einer Hyperthyreose wie einer jodaviden Struma entsprechen, und im Laufe der Jahre wurden zahlreiche Modifikationen des Radiojodtests eingeführt, um die Treffsicherheit dieser Untersuchung zu erhöhen. Am weitesten verbreitet ist heute in Deutschland das Zweiphasenstudium nach HORST, das in vielen Fällen eine zuverlässige Beurteilung der Schilddrüsenfunktion erlaubt. Ähnlich wie die PBJ-Bestimmung wird aber der Radiojodtest durch die verschiedensten Medikamente in seiner Aussagefähigkeit beeinträchtigt. Wegen der mit der Zufuhr radioaktiver Isotope verbundenen Aussetzung des Patienten an ionisierende Strahlen ist außerdem die Anwendung des Radiojodtests z.B. während der Schwangerschaft oder bei Kindern eingeschränkt.

Einen einzelnen Test zur zuverlässigen Beurteilung der Schilddrüsenfunktion gibt es also bisher nicht. Deshalb wird ständig weiter nach Funktionsprüfungen gesucht, die ohne Strahlenbelastung des Patienten bei möglichst einfacher Technik eine Beurteilung des Funktionszustandes der Schilddrüse erlauben.

3) In vitro-Tests - Historische Übersicht

Auf der Suche nach diesem Ziel beschrieben HAMOLSKY, STEIN und FREEDBERG 1957 einen Trijodthyronin-Erythrozyten-Aufnahmetest. Bei diesem Test wird in vitro die Aufnahme von 131 -Jod markierten Trijodthyronin durch Erythrozyten bestimmt. HAMOLSKY und Mitarb. waren von der Vorstellung ausgegangen, daß die Trijodthyronin-Aufnahme der Erythrozyten ein Maß ihrer Stoffwechselaktivität und damit der Schilddrüsenfunktion sein könne. Demgegenüber stellte FRIIS 1960 fest, daß die Erythrozyten lediglich als passive Akzeptoren dienen, die nur einen Überschuß an Hormon binden. Der Test fand rasch weite Verbreitung, weil der Patient dabei keine radioaktive Substanz zugeführt bekommt und lediglich eine Blutentnahme erforderlich ist. Ein weiterer Vorteil bestand darin, daß eine Vorbehandlung mit jodhaltigen Medikamenten das Ergebnis nur in geringem Maße beeinflußt. Andererseits stellte sich jedoch bald heraus, daß zahlreiche Medikamente, insbesondere Hormone wie Östrogen und verschiedene Steroide, das Testergebnis beeinflussen. Insbesondere machte dies den Test ungeeignet für die Prüfung der Schilddrüsenfunktion während der Schwangerschaft. Auch Antikoagulantien und Antikonvulsiva sowie Störungen des Bluteiweißbildes wirken sich auf den Erythrozyten-Aufnahmetest aus. Darüber hinaus ist der Test abhängig vom Hämatokrit- und Hämoglobingehalt des Blutes sowie in starkem Maße von der Inkubationstemperatur.

Als weniger labile und von äußeren Bedingungen weniger abhängige Hormonakzeptoren erwiesen sich verschiedenen Ionen-austauscherharze. MITCHELL hatte 1958 bei Dialyseverteilungs-

studien mit Radiothyroxin beobachtet, daß erhebliche, aber unterschiedliche Mengen des markierten Thyroxins an der Dialysemembran haften blieben. Diese Beobachtung ließ darauf schließen, daß auch synthetische Stoffe als Hormonakzeptoren geeignet sein könnten. Ähnlich wie beim HAMOLSKY-Test müßten sich dann quantitative Unterschiede in der Bindungskapazität des spezifischen Serumsproteins feststellen lassen. Zu diesem Zweck bot sich in erster Linie der Ionenaustauscher Amberlite IRA-400 an, da er eine ausgeprägte Affinität für anorganisches Jodid und Thyroxin besaß. In verschiedenen methodischen Modifikationen dürfte der T₃-Absorptionstest mit Ionenaustauscherharzen heute der am meisten verbreitete in-vitro-Test sein. Inzwischen werden auch von verschiedenen pharmazeutischen Firmen Testbestecke vertrieben, die den technischen Aufwand der Untersuchung auf ein Minimum reduzieren. Obwohl die Methodik gegenüber dem HAMOLSKY-Test wesentlich vereinfacht und auch nicht von den individuellen Eigenschaften der verwandten Erythrozyten abhängig ist, bleibt aber der MITCHELL-Test ebenfalls gegen verschiedene Hormone und zahlreiche Medikamente störanfällig.

Auf der Suche nach einem noch zuverlässigeren in vitro-Test der Schilddrüsenfunktion stieß man auf die Gelfiltration mit Sephadex-Chromatographie-Säulen (SHAPIRO und RABINOWITZ 1962, STUMPF und GRAUL 1963). RABINOWITZ und Mitarb. stellten 1963 die Ergebnisse von 769 Sephadex-Tests den Werten der Jodaufnahme der Schilddrüse und des PB-131-J nach 24 Stunden sowie dem Erythrozyten-Aufnahmetest von HAMOLSKY gegenüber. Im Vergleich zu den anderen Funktionsprüfungen ergab sich für den Sephadex-Test eine diagnostische Treffsicherheit von 88 %. Gegenüber dem HAMOLSKY-Test waren die Ergebnisse bei der Diagnostik von euthyreoten Funktionsstörungen gleichwertig, bei der Hyperthyreose etwas überlegen, bei der Hypothyreose jedoch nicht ganz so zuverlässig.

Auch STUMPF und GRAUL 1963 beobachteten eine hohe diagnostische Treffsicherheit des Sephadex-Tests. In allen diagnostisch eindeutigen Fällen zeigte sich eine Übereinstimmung mit der endgültigen Diagnose. Bei fünf Patienten, die vorher jodhaltiges Kontrastmittel erhalten hatten, war der Sephadex-Test in drei Fällen unbeeinflusst, während bei zwei Patienten eine Beeinflussung nicht ausgeschlossen werden konnte. HANSEN veröffentlichte 1964 die Untersuchungsergebnisse bei 78 Patienten und beurteilte die Methode als zuverlässig, wobei er besonders die Unempfindlichkeit gegen Jodidverunreinigungen hervorhebt. Bei 10 Patienten, die vor und nach Gabe eines nicht näher beschriebenen jodhaltigen Kontrastmittels untersucht wurden, stimmten die Ergebnisse nur bei einem Patienten nicht genau überein. Jedoch wurde eine deutliche Zunahme der Bindung des Radiotrijodthyronins an Sephadex mit steigender Konzentration von Salicylsäure beobachtet.

Bei 160 Untersuchungen an 136 Patienten fanden auch GERMAR und Mitarb. 1964 eine hochsignifikante Korrelation mit der Schilddrüsenfunktion. Unter bestimmten Voraussetzungen, wie bei Veränderungen des Thyroxin-bindenden Proteins oder Verschiebungen in der Relation von Thyroxin zu Trijodthyronin sind nach Ansicht dieser Autoren die Ergebnisse des Sephadex-Tests sogar zuverlässiger als die der PBJ-Bestimmung.

GUARON und FUCUGAUCHI veröffentlichten 1964 die Ergebnisse des Sephadex-Tests bei 147 Patienten, bei denen in 72 Fällen eine Euthyreose, in 33 eine Thyreotoxikose und in 42 eine Hypothyreose vorlag. Eine Überschneidung der einzelnen diagnostisch-klinisch eingehend geprüften Fälle fand sich in einem erheblich geringeren Prozentsatz als bei der HAMOLSKY-Methode. In allen drei Gruppen der Schilddrüsenfunktionsstörungen stimmte das Ergebnis des Sephadex-Tests in 95,8 bis 97 % mit der Klinik überein.

Dieses ausgezeichnete Ergebnis wird jedoch von DYEBERG und Mitarb. 1967 nicht bestätigt. Diese Autoren konnten weder die sehr guten Resultate von HAMOLSKY und Mitarb. 1957 mit

dem Erythrozyten-Aufnahmetest noch jene von HANSEN 1964 mit dem Sephadex-Test bestätigen. Ihnen erscheint der Sephadex-Test nicht sehr befriedigend bei der Diagnose besonders der Hypothyreose, aber auch der Hyperthyreose. Andererseits berichtete GIMLETTE 1967 über ein korrektes Ergebnis des Sephadex-Tests bei 97 % von 258 euthyreoten, 90 % von 80 hyperthyreoten und 78 % von 59 hypothyreoten Patienten. Allerdings fand er bei 51 euthyreoten Patienten, die wegen verschiedener Erkrankungen - am häufigsten Herzinsuffizienz - in Behandlung standen, eine Treffsicherheit von nur 67 %. Keiner dieser Patienten war unter Behandlung mit Ovulationshemmern oder Salicylaten, in keinem Falle lag eine Schwangerschaft vor. Das relativ schlechte Ergebnis bei euthyreoten Patienten mit anderen Erkrankungen läßt deutlich erkennen, daß das Ergebnis des Sephadex-Tests durch die verschiedensten äußeren Einflüsse beeinträchtigt werden kann. MIEDZINSKI und PISAREK MEDZINSKA 1967 beobachteten eine gute Korrelation zwischen dem klinischen Befund und dem Sephadex-Test, in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit auch JACOBS und ZONDAG 1968; exakte Zahlen hinsichtlich der Treffsicherheit des Tests sind in beiden Veröffentlichungen nicht angegeben.

Angesichts dieser überwiegend sehr positiven Angaben über den Sephadex-Test im Schrifttum erschien es lohnend, an einem größeren Patientengut die Treffsicherheit dieses Tests im Hinblick auf seine routinemäßige Anwendung bei der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik zu prüfen. Mit anderen in vitro-Tests besitzt der Sephadex-Test den Vorteil, daß der untersuchte Patient keiner Strahlenbelastung ausgesetzt und lediglich eine Serumprobe untersucht wird. Von fast allen Autoren wird die Unempfindlichkeit des Tests gegenüber Jodverunreinigungen hervorgehoben, daneben die Einfachheit und Schnelligkeit des Untersuchungsverfahrens.

B. Eigene Untersuchungen

Die Prüfung des Sephadex-Tests wurde überwiegend an Patienten der Schilddrüsenambulanz, zum kleineren Teil auch an stationären Patienten der Medizinischen Universitätsklinik durchgeführt. Das besondere Interesse galt solchen Patienten, die vor der Überweisung jodhaltige Kontrastmittel oder Jodmedikamente erhalten hatten, weil bei diesen die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mit dem Radiojodtest oder der PPJ-Bestimmung auf Schwierigkeiten stößt. Außerdem wurden solche Patienten bevorzugt ausgewählt, bei denen auf Grund der übrigen Ergebnisse eine eindeutige Diagnose nicht möglich war. Eine Zusammenstellung der untersuchten 192 Patienten nach Geschlecht und Alter zeigt Tabelle 1.

ALTER in Jahren	G E S C H L E C H T		Summe
	männlich	weiblich	
10 - 20	4	7	11
20 - 30	7	35	42
30 - 40	3	40	43
40 - 50	3	40	43
50 - 60	6	28	34
60 - 70	4	9	13
70 - 80	1	4	5
80 - 90	0	1	1
GESAMTZAHL	28	164	192

Tabelle 1
PATIENTENGUT NACH ALTER UND GESCHLECHT

I. Methodik

Die Durchführung der Untersuchung erfolgte in Anlehnung an STUMPF und GRAUL 1963 mit geringfügigen Modifikationen.

1) Vorbereitung der Chromatographiesäule:

In Chromatographiesäulen aus Glas (275 x 8 mm) wurde ein klein wenig Glaswolle eingelegt, und darüber einige Millimeter feinen Seesandes $p.a.$ eingebracht.

Zur Füllung der Säule dienten 2 Gramm Sephadex G-25 Fine nach Aufschwemmung in Phosphatpuffer. Die Pufferlösung wurde durch Mischung der Stammlösung I und Stammlösung II im Verhältnis 1:1 frisch hergestellt (Stammlösung I = primäres Natriumphosphat $\overline{2,62}$ g pro Liter $\overline{7}$; Stammlösung II = sekundäres Natriumphosphat $\overline{16,068}$ g pro Liter $\overline{7}$). Der pH-Wert der Pufferlösung muß genau 7,4 betragen. Die Aufschwemmung der Sephadex-Körnchen im Puffer wurde mindestens drei bis vier Stunden stehen gelassen, um eine ausreichende Quellung zu erzielen. Beim Einfüllen des Gels in die Chromatographiesäule wurde streng darauf geachtet, daß sich das Gel gleichmäßig absetzte und keine Luftblasen enthielt. Vor Gebrauch der Säule wurde der überstehende Phosphatpuffer durch Öffnen des Hahnes abgelassen.

2) Vorbereitung des Serums:

3 ml Serum wurden in einen Erlenmeyerkolben gegeben und 0,02 bis 0,08 μCi Radio-Thybon (L-3,5,3- 131 -Trijod-Thyronin) hinzugegeben. Dann wurde der Erlenmeyerkolben durch Stopfen verschlossen und in einem Wasserbad bei 37° C 15 Minuten lang geschüttelt.

3) Säulenchromatographie:

Um die Konstanz des pH-Wertes bei 7,4 zu gewährleisten, wurde vor der eigentlichen Chromatographie die Säule nochmals mit Phosphatpuffer gefüllt und der Hahn etwas geöffnet, bis der Puffer allmählich abgetropft war und nur noch eben das Sephadex bedeckte. Aus dem zur Inkubation verwendeten Erlenmeyerkolben wurde nun exakt 1 ml des bebrüteten Serums entnommen und die enthaltene

Aktivität im Bohrlochscintillationskristall gemessen (Packard Bohrlochkristall 3 x 3 Zoll, Registrierung über den Packard Scintillationsspektrometer Modell 3002, Fenstereinstellung auf den 364 keV-Gipfel des ^{131}Jod). Das so gemessene Serum wurde auf die Chromatographiesäule gegeben und die im Meßröhrchen verbliebene Aktivität ebenfalls im Bohrlochkristall gemessen und zur Berechnung von der zuvor gemessenen Gesamtaktivität subtrahiert. Der Hahn der Chromatographiesäule wurde etwas geöffnet, bis das Serum eben in das Sephadex eingedrungen war, und der Hahn wieder geschlossen. Die Chromatographiesäule wurde mit Phosphatpufferlösung aufgefüllt und die Durchlaufgeschwindigkeit der Säule auf etwa 20 Tropfen pro Minute eingestellt. Nach einem Vorlauf von 1 ml wurde mit dem Sammeln der Fraktionen von jeweils 1 ml begonnen. 12 bis 14 1 ml-Fraktionen wurden in Röhrchen gesammelt und einzeln im Bohrlochkristall gemessen. Bei der Messung der aufeinanderfolgenden Fraktionen zeigte sich, meist zwischen dem 3. und 5. Röhrchen, ein hoher Aktivitätsgipfel, dem nach einem weitgehend aktivitätsfreien Intervall ein zweiter kleinerer Gipfel, meist zwischen dem 8. und 10. Röhrchen, folgte. Die Sammlung der 1 ml-Fraktionen wurde jeweils fortgesetzt, bis nach dem zweiten Gipfel das Eluat weitgehend aktivitätsfrei war. In der Regel war in jeweils 3 1 ml-Fraktionen nahezu die Gesamtaktivität des ersten bzw. des zweiten Gipfels enthalten. Durch Addition der je Gipfel erhaltenen 3, gelegentlich 4 Fraktionen wurde die Gesamtaktivität jedes Gipfels berechnet.

Zur Berechnung der am Sephadex adsorbierten Menge von Trijodthyronin wurde die Aktivität des ersten, größeren Gipfels in Prozent der Serumgesamtaktivität (nach Abzug der im Meßröhrchen verbliebenen Aktivität) abzüglich des zweiten Aktivitätsgipfels berechnet.

Abb. 1 zeigt den Aktivitätsgehalt der 12 aufeinanderfolgenden Fraktionen von je 1 ml mit dem 1. Gipfel vom 2. bis zum 4. Röhrchen, die nahezu aktivitätsfreien Fraktionen 5 bis 7 und den 2. Gipfel vom 8. bis zum 10. Röhrchen. Daneben sind die je Fraktion gemessenen Impulszahlen aufgeführt mit der Berechnung der Gesamtaktivität des 1. bzw. 2. Gipfels. Schließlich wird die Berechnung des Test-Ergebnisses gezeigt, das mit 79,7 % im mittleren Normbereich liegt.

Radio-Thybon: etwa $0,07 \mu\text{Ci}$

Null-Effekt = 126 Imp./min (jeweils vor der Messung subtrahiert)

Aktivität in 1 ml bebrüteten Serum = 28260 Imp./min

Verbliebene Restaktivität im Meßröhrchen = 1788 Imp./min

Gesamtaktivität = $28\,260 - 1788 = 26\,472$ Imp./min

Fraktionen je 1 ml	Netto-Aktivität Imp./min	
1.	121	
2.	5048	) Imp. 1. Gipfel = 19230
3.	9736	
4.	4572	
5.	707	
6.	443	
7.	339	
8.	821	) Imp. 2. Gipfel 2335
9.	1099	
10.	415	
11.	262	
12.	192	

$$\begin{aligned}
 \text{Proteingebundenes Trijod-131-Thyronin} &= \frac{\text{Imp. 1. Gipfel} \times 100}{\text{Gesamtserumimpulse} - \text{Imp. 2. Gipfel}} \% \\
 &= \frac{19230 \times 100}{26172 - 2335} \% \\
 &= 79.7 \% \\
 &=====
 \end{aligned}$$

Abb. 1: BEISPIEL EINER AUSWERTUNG



Abb. 1

Theoretische Grundlagen:

Beim Sephadex handelt es sich um ein modifiziertes Dextran, dessen Makromoleküle durch ein dreidimensionales Netz von Polysaccharidketten querverbunden sind. Wegen seines hohen Gehalts an Hydroxylgruppen ist das Sephadex stark hydrophil, was die erhebliche Quellung der Sephadexkörnchen in Wasser und Elektrolytlösungen erklärt. Seit der Einführung von Sephadex im Jahre 1959 wird die Gelfiltration zur Fraktionierung und Trennung von Molekülen nach ihrer Größe vielfach angewandt. Der besondere Vorteil des Sephadex liegt darin, daß auch sehr labile Verbindungen damit chromatographiert werden können.

Das bei den Untersuchungen verwendete Sephadex G-25 Fine hat eine Teilchengröße von 20 bis 80 nm und ein Bettvolumen von 4 bis 6 ml pro Gramm Trockensubstanz. In dieser Form ist Sephadex besonders geeignet zur Trennung von Substanzen mit Molekulargewichten zwischen 1000 und 5000. Nach übereinstimmenden Angaben im Schrifttum handelt es sich bei dem ersten größeren Aktivitätsgipfel um das an Trägereiweiße gebundene Radiotrijodthyronin, bei dem zweiten kleineren Gipfel der beschriebenen Untersuchungsanordnung um freies ¹³¹-Jodid (STUMPF und GRAUL 1963, GERMAR und Mitarb. 1964, SCRIBA und Mitarb. 1966, GEORGI und Mitarb. 1967).

Nach den Angaben der Herstellerfirma (Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala, Schweden) liegen der Gelfiltration folgende Vorgänge zugrunde:

Moleküle, die größer sind als die größten Poren des geschwollenen Sephadex können die Gelpartikel nicht penetrieren und durchlaufen deshalb das Säulenbett in der flüssigen Phase außerhalb der Partikel. Sie erscheinen daher zuerst im Eluat. Kleinere Moleküle dringen je nach ihrer Form und Größe im wechselnden Ausmaß in die Gelpartikel ein: je kleiner das Molekül, desto später wird es aus dem Sephadexbett eluiert. So erscheinen die Moleküle verschiedener Größe in verschiede-

nen Zonen des Eluats, wobei die Breite dieser Zonen durch geeignete Modifikationen der Untersuchungsbedingungen variiert werden kann.

II. Ergebnisse

Bei den insgesamt untersuchten 192 Patienten bestand nach zusammenfassender Beurteilung aller klinischen und Laborbefunde in 7 Fällen ein hypothyreoter, in 153 Fällen ein euthyreoter und in 32 Fällen ein hyperthyreoter Funktionszustand der Schilddrüse. Die Tabelle Nr. 2 zeigt, daß der Sephadex-Test bei einem der 7 hypothyreoten Patienten ein falsches Ergebnis brachte, während 35 der 153 Untersuchungsergebnisse bei der Euthyreosen und 2 der 32 Ergebnisse bei der Hyperthyreose ein nicht der endgültigen Diagnose entsprechendes Resultat ergaben.

Funktionszustand der Schilddrüse	Hypo	Eu	Hyper
Anzahl der Fälle	7	153	32
Sephadex-Test falsch	1	35	2
Treffer Sicherheit des Sephadex-Tests in %	85.7	77.1	93.8
Treffer Sicherheit des Sephadex-Tests in allen 3 Gruppen in %		80.2	

Tabelle 2

SCHILDDRÜSENFUNKTIONSZUSTAND UND DIAGNOSTISCHE
TREFFSICHERHEIT DES SEPHADEX-TESTS

1. Jodgaben:

Von besonderem Interesse waren jene Patienten, die vor der Untersuchung jodhaltige Substanzen inkorporiert hatten und bei denen aus diesem Grunde Funktionsprüfungen wie der Radiojodtest und das PB-127-J diagnostisch nicht verwertbar waren. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse des Sephadex-Tests im Vergleich mit anderen Funktionsproben der Schilddrüse bei den 17 Patienten, die einige Zeit vor der Untersuchung Jod zugeführt bekommen hatten, meist in Form einer Kontrastmittelgabe. Die Tabelle läßt erkennen, daß der Sephadex-Test nur bei 10 der 17 Patienten ein Ergebnis entsprechend der Enddiagnose ergab, während in 7 Fällen bei 15 euthyreoten Patienten das Ergebnis des Sephadex-Tests auf eine Hyperthyreose deutete. Hierbei fällt auf, daß von den insgesamt 10 Patienten, bei denen eine Zufuhr von Galle-Röntgenkontrastmitteln vorhergegangen war, immerhin 6 irrtümlich auf eine Hyperthyreose deuteten. Von den übrigen 7 Patienten war nach Jodgabe nur ein Ergebnis im Sinne einer Hyperthyreose verschoben.

Endgült. Diagnose	Radiojod- aufn.d.SD	Suppres- sions-Test	FB-127-J	T 3-Test (Abbott)	Sephadex- Test	Art der Jod- gabe
Norm- bereich						
Lfd.Nr.						
		über+22 %	3,5-7,5 µg %	25-35 %	75-86 %	
66	Hyper	-	8,4	-	64,4	i.v.Galle
191	Hyper	-	üb 20	54,8	40,4	Angiografie
10	Eu	-	12,5	-	77,4	i.v.Pyelogramm
12	Eu	-	üb 20	-	80,8	i.v.Pyelogramm
17	Eu	-	17,8	-	82,9	Jodtabletten
19	Eu	-	üb 20	-	77,3	i.v.Galle
25	Eu	-	üb 20	-	85,0	Jodsalz
34	Eu	-	6,1	-	72,5	i.v.Galle
37	Eu	-	üb 20	-	64,2	i.v.Galle
40	Eu	-	7,6	-	69,5	i.v.Galle
42	Eu	-	üb 20	-	83,4	orale Galle
46	Eu	-	üb 20	-	67,5	i.v.Galle
54	Eu	-	8,7	-	67,7	i.v.Galle
69	Eu	+ 4,9	üb 20	-	51,7	i.v.Galle
89	Eu	+ 51,2	3,4	-	73,2	i.v.Pyelogramm
161	Eu	+ 30,9	üb 20	28,2	85,6	Jodtropfen
170	Eu	-	5,3	22,8	85,8	i.v.Pyelogramm
						i.v.Galle

Tabelle 3

TREFFSICHERHEIT DES SEPHADEX-TESTS NACH JODGABE

2. Vorbehandlung mit Hormonpräparaten

Nach den Angaben im Schrifttum wird die Bindungskapazität des Serumeiweißes für Schilddrüsenhormon deutlich beeinträchtigt durch die vorherige Gabe von Östrogenpräparaten (HAMOLSKY und Mitarb. 1957, GRAUL und Mitarb. 1962, STERLING und TABACHNICK 1961, SODEE 1963). Auch während der Schwangerschaft finden sich stark abweichende Werte, die gewöhnlich auf eine Hypothyreose deuten. Bei der einen schwangeren Patientin des untersuchten Krankenguts (Ild.Nr. 148) lag das Ergebnis des Sephadex-Tests mit 87,9 % erwartungsgemäß im hypothyreoten Bereich, allerdings nur in geringem Abstand von der Normgrenze. Demgegenüber zeigte hier der T 3-Absorptionstest von ABBOTT mit 16,2 % einen ausgesprochen niedrigen Wert im Bereich der Hypothyreose.

Entsprechend Tabelle 4 hatten insgesamt 8 Patienten vor der Untersuchung Östrogenpräparate oder anabole Hormone erhalten.

Endgült. Diagnose	Radiojod- aufn.d.SL	Suppres- sions-Test	PB-127-J	T 3-Test (Abbott) Test	Sephad. Test	Art d. Hormons	andere Störfakt.
Norm- bereich		üb + 22 %	3,5-7,5 µg %	25-35 %	75-86 %		
Lfd.Nr.							
47	Eu	erhöht	+ 12,0	10,1	83,2	Presomen	-
69	Eu	vermindert	+ 4,9	üb 20	51,7	Presomen	i.V.Pyelo- gramm
103	Eu	-	-	9,5	46,5	anabole Hormone	Mexaform S
120	Eu	erhöht	+ 35,5	3,6	81,5	anabole Hormone	-
136	Eu	normal	+ 21,8	4,1	81,1	unbek.	-
153	Eu	erhöht	+ 31,7	4,2	79,9	unbek.	-
155	Eu	vermindert	-	7,8	77,0	Duogynon	-
160	Eu	erhöht	+ 60,8	3,7	83,2	Ovibion	-

Tabelle 4

TREFFSICHERHEIT DES SEPHADEX-TESTS NACH STEROIDHORMONEN

Bei 6 der 8 Patienten lag der Sephadex-Test dennoch im Bereich der Norm. Die zwei abweichenden Ergebnisse fallen in den hyperthyreoten Bereich. Nach Hormongaben hätte man einen Wert im hypothyreoten Bereich erwartet (Lfd.Nr. 69), während der hyperthyreote Wert nach Gabe von anabolen Steroiden (Lfd.Nr. 103) den Erwartungen entspricht (SELENKOW und HOLLANDER 1963). Allerdings ist in beiden Fällen eine eindeutige Beurteilung des Hormoneffekts nicht möglich, da die eine Patientin (Lfd.Nr. 69) vor der Untersuchung sowohl eine Kontrastdarstellung der Galle als auch der Nieren gehabt und die andere Patientin neben anabolen Hormonen auch das jodhaltige Mexaform S erhalten hatte (Lfd.Nr. 103).

3. Der Sephadex-Test während der Menstruation

Ähnlich wie durch Vorbehandlung mit Steroid-Hormonen wird der Sephadex-Test nach den Angaben in der Literatur auch durch die Menstruation beeinflusst.

Im eigenen Krankengut wurde bei 15 Patientinnen während der Regel Blut zur Durchführung des Sephadex-Tests abgenommen (Tabelle 5).

Endgült. Radiojod- Diagnose aufn.d.SD	Suppres- sions-Test	PB-127-J	T 3-Test (Abbott)	Sephadex- Test	Andere Stör- faktoren
Norm- bereich	über + 22 %	3,5-7,5 µg %	25-35 %	75-86 %	
Lfd.Nr.					
177	Hyper				
29	Eu	12,2	36,1	63,4	-
37	Eu	7,4	-	73,8	Thyreogutt
39	Eu	üb 20	-	64,2	i.V. Galle
46	Eu	üb 20	-	68,9	Jodmedikation
63	Eu	üb 20	-	67,5	i.V. Galle
86	Eu	üb 20	-	78,1	-
130	Eu	3,9	-	65,1	-
135	Eu	3,8	31,8	85,0	Thyreogutt
141	Eu	3,8	28,9	80,7	-
150	Eu	8,3	28,1	80,2	Jodgabe ?
162	Eu	6,2	31,7	78,9	-
164	Eu	3,7	25,4	85,7	-
165	Eu	5,7	26,9	58,4	Irenat
166	Eu	3,5	34,3	76,1	-
		3,9	31,5	75,9	-

Tabelle 5

TREFFSICHERHEIT DES SEPHADEX-TESTS WÄHREND DER MENSTRUATION

Wie die Tabelle zeigt, wich das Ergebnis in 6 Fällen vom Normbereich ab, und zwar jedesmal in Richtung auf eine Hyperthyreose. Allerdings war in zwei Fällen eine thyreostatische Behandlung vorhergegangen (Lfd.Nr. 29 und 164), in 3 weiteren Fällen eine Zufuhr von Jod (Lfd.Nr. 37, 39 und 46), die ebenfalls für eine Verschiebung des Testergebnisses verantwortlich sein könnten. In 9 Fällen wurde das Testergebnis nicht beeinflusst, woraus geschlossen werden darf, daß in der Mehrzahl der Fälle eine Beeinflussung des Sephadex-Tests durch die Menstruation nicht auftritt.

4. Zuverlässigkeit des Sephadex-Tests bei der Verlaufskontrolle der Hyperthyreose-Behandlung

Bei insgesamt 31 Patienten wurde während der Behandlung einer Hyperthyreose ein Sephadex-Test vorgenommen. Zur Verlaufskontrolle der Hyperthyreose unter thyreostatischer Behandlung oder nach Radiojodbehandlung sind der Radiojodtest und die PB-127-J-Bestimmung nur bedingt geeignet, da die Therapie jeweils längere Zeit zurückliegen muß, um ein zuverlässiges Resultat zu ermöglichen.

Es wäre deshalb ein großer Vorzug der in-vitro-Tests, wenn sie zur Verlaufskontrolle der Hyperthyreose geeignet wären. Zur Beurteilung dieser Frage wurden die insgesamt 37 Patienten des gesamten Krankengutes gesondert zusammengestellt, die mit Radiojod oder Thyreostatika behandelt wurden oder worden waren. 19 Patienten hatten vor der Untersuchung eine therapeutische Radiojoddosis zur Behandlung ihrer Hyperthyreose erhalten (Tabelle 6a).

Endgültige Diagnose	Radiojod- aufn.d.SD	Suppressions- Test	PB-127-J	T 3-Test (Abbott)	Sephadex-Test
Norm- bereich		über + 22 %	3,5-7,5 µg %	25-35 %	75 - 86 %
Lfd.Nr.					
1	Hyper	-	üb 20	-	66,9
6	Hyper	+ 17,4	12,6	-	55,1
15	Hyper	+ 21,9	18,1	-	71,0
27	Hyper	- 7,4	8,5	-	78,8
30	Hyper	- 52,3	üb 20	-	44,5
33	Hyper	-	10,3	-	69,0
36	Hyper	-	13,3	-	64,0
45	Hyper	+ 2,7	üb 20	-	59,9
57	Hyper	-	12,9	-	57,2
90	Hyper	+ 0,8	11,5	-	49,6
174	Hyper	-	9,2	36,1	63,0
23	Eu	-	-	-	-
35	Eu	0	5,6	-	74,5
43	Eu	-	2,8	-	67,7
101	Eu	-	5,9	-	63,4
170	Eu	-	7,0	-	71,0
173	Eu	-	5,3	22,8	85,0
178	Eu	-	8,6	29,6	72,0
190	Eu	-	3,1	27,8	80,3
	Eu	-	3,5	33,3	70,4

Tabelle 6a

TREFFSICHERHEIT DES SEPHADEX-TESTS NACH RADIOJODBEHANDLUNG DER
HYPERTHYREOSE

In den meisten dieser Fälle war aber das Intervall bis zur Durchführung des Sephadex-Tests zu kurz, als daß eine volle therapeutische Wirkung des Radiojods schon hätte eingetreten sein können. Bei diesen Patienten zeigte der Sephadex-Test erwartungsgemäß hyperthyreote Werte. Nur bei einem der 11 Patienten, bei denen klinisch und nach den übrigen Ergebnissen eine Hyperthyreose bestand, deutete das Ergebnis des Sephadex-Tests irrtümlich auf eine Euthyreose (Lfd.Nr. 27).

Weniger eindeutig ist der Sephadex-Test bei den Patienten, die nach einer länger zurückliegenden Radiojodbehandlung klinisch eindeutig euthyreot waren. Hier ließ das Testergebnis in immerhin 6 der 8 Fällen dennoch auf eine Hyperthyreose schließen (Lfd.Nr. 23, 35, 43, 101, 173 und 190).

In Tabelle 6b sind die 18 Patienten zusammengestellt, die unter thyreostatischer Behandlung standen bzw. wegen einer Hyperthyreose eine solche Behandlung erhalten hatten.

Endgült. Radiojod- Diagnose aufn.d.SD		Suppres- sions-Test	PB-127-J	T 3-Test (Abbott)	Sephalex- Test	Thyreostatika
Norm- bereich		üb + 22 %	3,5-7,5 µg %	25-35 %	75-86 %	
Lfd.Nr.						
4	Hyper	erhöht				
70	Hyper	normal	7,9 12,2	-	74,5 64,3	Favistan Favistan
17	Eu	-	17,8	-	82,9	Propycil
50	Eu	normal	4,7	-	74,1	Propycil
51	Eu	erhöht	2,5	-	85,7	versch.
64	Eu	erhöht	15,2	-	75,5	Favistan
89	Eu	erhöht	3,4	-	73,2	Favistan
98	Eu	erhöht	3,5	-	66,2	Propycil
110	Eu	normal	5,5	25,0	81,3	Favistan
115	Eu	+	4,1	30,1	79,3	versch.
128	Eu	normal	7,4	29,1	85,0	Favistan
151	Eu	-	14,0	26,8	70,6	Favistan
167	Eu	normal	6,4	21,8	91,9	Favistan
188	Eu	-	5,2	28,3	77,4	Favistan u. Propycil
189	Eu	-	1,1	27,3	80,3	Favistan
93	Hypo	erhöht	2,9	-	92,4	Favistan
169	Hypo	-	1,9	23,5	90,2	Favistan
182	Hypo	-	2,8	22,0	82,9	versch.

Tabelle 6b

TREFFSICHERHEIT DES SEPHADEX-TESTS NACH THYREOSTATISCHER BEHANDLUNG
DER HYPERTHYREOSE

Bei den zwei noch hyperthyreoten Patienten (Lfd.Nr. 4 und 70) entspricht der Sephadex-Test den übrigen Ergebnissen. Bei den 13 Patienten, die unter oder nach Abschluß der thyreostatischen Behandlung klinisch eine ausgeglichene Schilddrüsenfunktion hatten, lagen immerhin noch 5 Sephadex-Tests außerhalb des Normbereichs. Davon deuteten 4 auf eine Hyperthyreose (Lfd.Nr. 89, 98, 50 und 151) und einer auf eine Hypothyreose (Lfd.Nr. 167). Bei den 3 hypothyreoten Patienten stimmte das Testergebnis in zwei Fällen mit der klinischen Diagnose überein (Lfd.Nr. 93 und 169), in einem Fall deutete es irrtümlich auf eine Euthyreose (Lfd.Nr. 182).

5. Reproduzierbarkeit des Sephadex-Tests

Zur Prüfung der Reproduzierbarkeit des Sephadex-Tests wurden an 9 Patientenserien Doppelbestimmungen vorgenommen.

Tabelle 7 läßt eine sehr gute Übereinstimmung der Ergebnisse erkennen: Die maximale Abweichung der Ergebnisse voneinander beträgt 1,9 % bei dem Patienten R.A. Die gute Reproduzierbarkeit des Sephadex-Tests entspricht den Erfahrungen von SCRIBA und Mitarb. 1966.

Fall	Datum der 1. Ergebnis Bestimmung	Ergebnis %	Datum der 2. Ergebnis Bestimmung	Ergebnis %	Unter- schied in %
1. R.A.	6.7.65	80,8	3.11.65	82,3	1,9
2. T.B.	6.4.65	81,2	8. 4.65	81,2	0,0
3. S.F.	26.4.65	55,1	26.10.65	55,6	0,9
4. A.J.	16.7.65	80,9	21. 7.65	81,9	1,2
5. G.K.	28.4.65	86,1	3. 5.65	86,0	0,1
6. M.K.	8.6.65	72,5	8. 6.65	72,9	0,5
7. R.L.	3.8.65	64,4	4. 8.65	64,7	0,5
8. G.S.	2.6.65	69,0	21.10.65	69,2	0,3
9. G.W.	24.5.65	81,8	1. 6.65	81,2	0,7

Tabelle 7

ERGEBNISSE EINIGER DOPPELBESTIMMUNGEN

6. Einfluß der Lagerungsdauer

Von praktischem Interesse, insbesondere bei der Untersuchung von eingesandten Blutproben, ist die Frage, ob durch die Dauer der Lagerung des Serums der Sephadex-Test beeinflusst wird. BÖRNER und Mitarb. 1965 beobachteten nach 6 Tagen Lagerung des Serums bei Verwendung eines in-vitro-Tests mit Ionenaustauschern eine Zunahme der T 3-Aufnahme um 2,2 %. Ebenfalls bei Verwendung von Ionenaustauschern berichteten JENKINSON und YOUNG 1966, daß bereits nach vierwöchiger Lagerung des Serums Hyperthyreosen und Hypothyreosen nicht mehr zu differenzieren seien. Hier scheint der Sephadex-Test weniger empfindlich zu sein: Die Tabelle 7 zeigt, daß das Ergebnis durch eine Lagerung über mehrere Tage unbeeinflusst bleibt. Das Serum des Patienten R.A. wurde vier Monate lang, das des Patienten S.F. sogar sechs Monate lang bei etwa 4° C im Eisschrank aufbewahrt. Auch nach diesem langen Intervall war der Sephadex-Test noch sehr gut reproduzierbar.

C. Diskussion

1) Methodik

In der Durchführung bietet der Sephadex-Test wenig technische Schwierigkeiten. Der Phosphatpuffer ist durch Mischung einer Lösung von primärem Natriumphosphat und sekundärem Natriumphosphat im Verhältnis 1:1 leicht herzustellen. Allerdings muß der pH-Wert der Pufferlösung genau auf 7,4 eingestellt werden, was jedoch durch Zugabe von verdünnter Salzsäure bzw. verdünnter Natronlauge einfach ist. Das Sephadex G-25 Fine ist kommerziell erhältlich (Firma Serva Heidelberg). Nachdem das Sephadex gequollen ist, läßt es sich leicht in die Chromatographiesäulen einfüllen. Die Chromatographiesäulen sollten vor jedem Gebrauch im Trockenschrank sterilisiert werden, um ein Wuchern von Mikroorganismen zu verhüten, die eine Beeinträchtigung der Gelfiltration bewirken können.

Theoretisch ist es möglich, die Gelsäule wiederholt zu verwenden, wenn das enthaltene freie Trijodthyronin jedesmal durch Plasmazugaben eluiert wird. Bei den beschriebenen Versuchen wurde aber jedesmal neues Sephadex-Gel verwendet, um möglichst einwandfreie Resultate zu erzielen. Das getrennte Auffangen von 12 oder mehr 1 ml-Fractionen des Säuleneluats ist zwar etwas zeitraubend, bietet aber technisch keine Schwierigkeiten, wenn die zum Sammeln verwendeten Meßröhrchen bei 1 ml markiert werden. Schließlich ist nach Messung der Aktivität der einzelnen Fractionen die Berechnung des Testergebnisses einfach.

- 2a) Insgesamt ist also der Sephadex-Test technisch leicht durchführbar und auch von ungelernten Kräften leicht erlernbar. Obwohl persönliche Erfahrungen mit anderen in-vitro-Tests nicht vorliegen, erscheint der Erythrozyten-Aufnahmetest schon nach der Beschreibung von HAMOLSKY und Mitarb. 1957 technisch wesentlich diffiziler. Bei diesem Test wird Natriumcitrat-Vollblut mit $^{131}\text{-Jod}$ Trijodthyronin in physiologischer Kochsalzlösung versetzt und bei 37°C zwei Stunden lang unter ständigem Schütteln inkubiert. Nach der Inkubation werden aus dem Erlenmeyerkolben zweimal 1 ml Blut entnommen, von denen das eine zur Bestimmung der Aktivität im Bohrlochkristall dient, während 1 ml zentrifugiert und das überstehende Plasma abpipettiert wird. Die zurückbleibenden Erythrozyten werden fünfmal mit dem zehnfachen Volumen isotoner Kochsalzlösung gewaschen und die Radioaktivität der Erythrozytenfraktion wiederum im Bohrlochscintillationskristall gemessen. Die gemessene Aktivität entspricht der von den Erythrozyten aus dem Plasma aufgenommenen Menge an Trijodthyronin. Aus dem Durchschnittswert von vier derartigen Bestimmungen wird nach Korrektur für den Hämatokritwert die prozentuale Erythrozytenaufnahme berechnet.

Schon aus dieser gerafften Beschreibung geht hervor, daß der Erythrozyten-Aufnahmetest wesentlich aufwendiger ist als der Sephadex-Test. Wegen der Vielzahl der durchzuführenden Untersuchungsschritte ergeben sich wesentlich größere Fehlermöglichkeiten, die nur durch eine exakte Standardisierung des Untersuchungsganges zu vermeiden sind. Besonders die fünffache Waschung der Erythrozyten ist kritisch, da Änderungen der Menge und Temperatur der Waschflüssigkeit schon erhebliche Abweichungen hervorrufen können. Die Intervalle zwischen den Waschungen müssen möglichst kurz gehalten werden, da sonst ein Teil des von den Erythrozyten aufgenommenen Trijodthyronins wieder freigesetzt wird. Schließlich dürfen die Erythrozyten während des Zentrifugierens nur möglichst wenig geschädigt werden, damit eine Hämolyse vermieden wird. Endlich setzt die Auswertung der Testergebnisse nach der beschriebenen Methode einen Hämatokritwert in dem vom Patienten gewonnenen Vollblut von 30 bis 55 % voraus. Bei Hämatokritwerten außerhalb dieses Bereichs muß vor der Untersuchung Plasma hinzugeführt bzw. entfernt werden.

- 2b) Gegenüber dem Erythrozyten-Aufnahmetest bieten die in-vitro-Untersuchungen mit verschiedenen Ionenaustauschern, die auf einer Beobachtung von MITCHELL aus dem Jahre 1958 stammen, verschiedene entscheidende Vorteile. Durch die Verwendung genau standardisierter ionenaustauschender Kunstkarze entfallen viele der methodischen Schwierigkeiten und Fehlermöglichkeiten, die sich bei der Verwendung der von einem Patienten zum anderen unterschiedlichen Erythrozyten ergeben. Wegen dieses prinzipiellen Vorteils wurde der in-vitro-Test zur Bestimmung der Serumbindungskapazität für Schilddrüsenhormon mit Ionenaustauscher-Harzen inzwischen von verschiedenen pharmazeutischen Firmen so weiter entwickelt und vereinfacht, daß jetzt mehrere Testbestecke mit allen

für die Durchführung der Untersuchung erforderlichen Reagenzien und Röhrchen erhältlich sind. Mit diesem Testbesteck kann jetzt die Serumbindungskapazität auf sehr einfache Weise im Routineverfahren bestimmt werden. Beim Triosorb-Test der Firma Abbott wird venöses Blut gewonnen und 1 ml Serum in das mitgelieferte Meßröhrchen gegeben. Aus einer im Testbesteck enthaltenen Kunststoffspritze wird das 131 -Jod-markierte Trijodthyronin hinzugefügt und das Ionenaustauscherschwämmchen beigegeben. Das Röhrchen wird mit Serum und Ionenaustauscherschwämmchen bei 25°C inkubiert und die Gesamtradioaktivität gezählt. Nun wird das Serum abgesaugt, das Schwämmchen dreimal mit Wasser ausgespült und die im Schwämmchen verbleibende Radioaktivität gezählt. Der Aktivitätsgehalt des Schwämmchens in Prozent der Serumsesamtaktivität entspricht der Trijodthyronin-Aufnahme, die normalerweise zwischen 25 und 35 % liegt.

3) Modifikationen des Sephadex-Tests

Neben der für die beschriebenen Untersuchungen verwendeten Methode in Anlehnung an STUMPF und GRAUL 1963 werden im Schrifttum auch andere Modifikationen des Sephadex-Tests beschrieben.

So verwenden GERMAR und Mitarb. 1964 Sephadexsäulen mit 20 Gramm Sephadex G-25, was eine Säulenhöhe von 25 cm ergibt. Die Inkubation des Serums erfolgt über 30 Minuten bei 37°C . Nach Aufbringen des inkubierten Serums auf die Säule werden 2 ml Fraktionen aufgefangen. Bei Röhrchen Nr. 20 und Röhrchen Nr. 28 sowie Nr. 34 werden jeweils 2 ml Serum aus einem Serumpool aufgegeben, um auch das in der Säule festgehaltene sogenannte freie Trijodthyronin zu eluieren. Die im Säuleneluat auftretenden Aktivitätsgipfel zeigt Abbildung 2. Die Trennung des freien Trijodthyronins in eine Fraktion A und eine Fraktion B ist wahrscheinlich

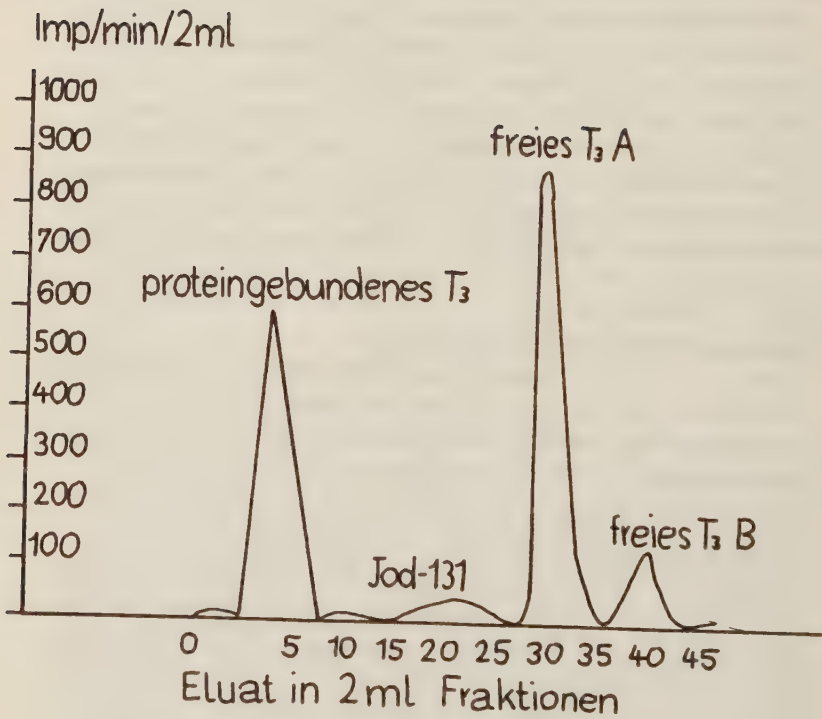


Abb. 2

(nach GERMAR und Mitarb. 1964)

durch die sukzessive Aufgabe von je drei Fraktionen zu 2 ml des Serumpools zurückzuführen.

Auf der Hand liegende Vorteile bietet die Verwendung so großer Sephadex-Mengen nicht, andererseits aber den Nachteil, daß sehr zahlreiche Fraktionen gesammelt werden müssen.

Eine Vereinfachung gegenüber der Methodik von GERMAR und Mitarb. stellt die von SCRIBA und Mitarb. 1966 beschriebene Batch-Technik dar. Bei Verwendung von 1,8 g Sephadex G-25 Fine in Perlform fangen diese Autoren 13 ml Eluat zusammen auf und bestimmen die Aktivität in einem ml dieses Gesamtvolumens. Nach Aufgeben von 2 ml eines gepoolten Normalserums werden weitere 10 ml aufgefangen, die dann die Aktivität des sogenannten freien Trijodthyronins enthalten, die in Prozent der Gesamtaktivität berechnet wird (siehe Abbildung 3).

Eine Chromatographietechnik mit kontinuierlicher Durchflußmessung beschrieben 1967 GEORGI und Mitarb. Auch diese Autoren eluieren das freie Trijodthyronin mit 2 ml Serum aus der Sephadex-Säule. Im Gegensatz zu SCRIBA und Mitarb. füllen GEORGI und Mitarb. die Säule aber mit 5 g Sephadex, da sie mit 1,5 g Sephadex häufig fehlerhafte Ergebnisse erhielten. Eine Schwierigkeit dieser Methode liegt in der Erzielung einer möglichst konstanten Durchflußgeschwindigkeit der Säule.

4) Störeinflüsse bei in-vitro-Tests

Durch zahlreiche Medikamente sowie durch verschiedene Krankheitszustände können sowohl der Erythrozyten-Aufnahmetest als auch der in-vitro-Test mit Ionenaustauscherkörnchen in ihrer Aussagekraft beeinträchtigt werden. Bei beiden Tests führen Medikamente wie Antikoagulantien, Phenylbutazon, Androgene sowie Nebennierenrinden- und anabole Hormone zu Werten, die auf eine Hyperthyreose verdächtig sind. Dem-

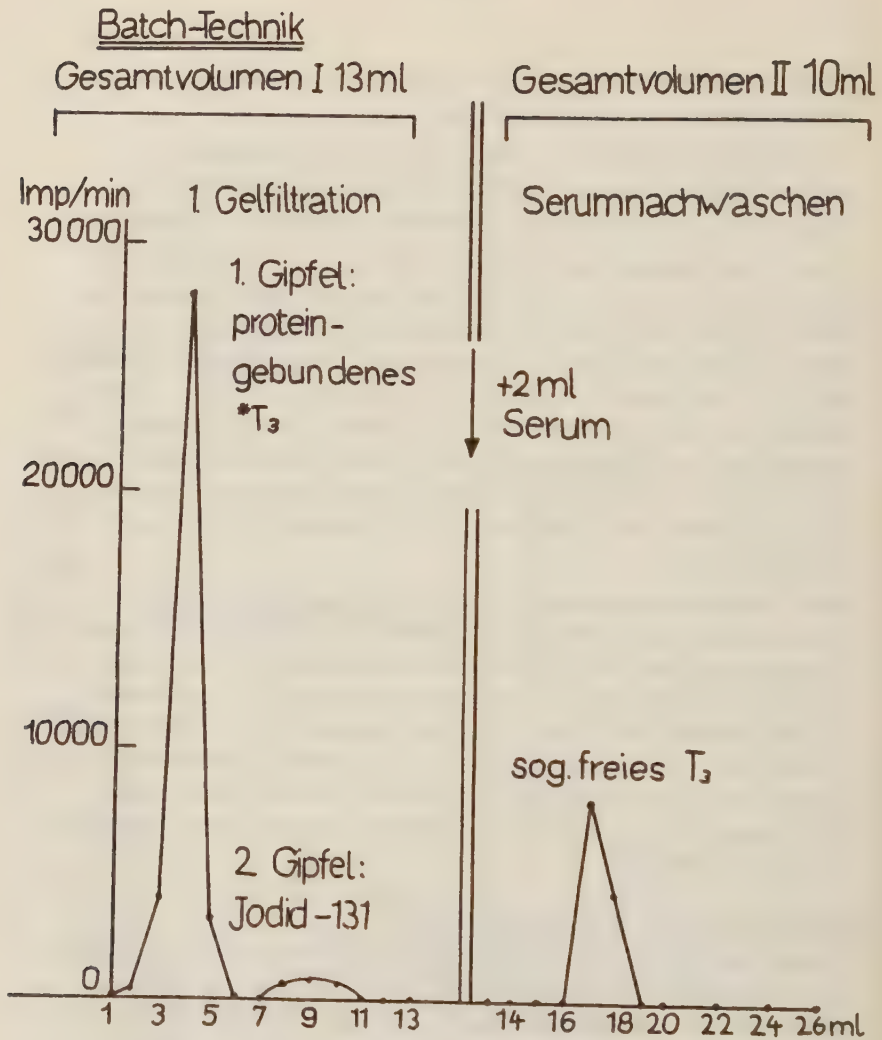


Abb. 3

(nach SCRIBA und Mitarb. 1966)

gegenüber lassen Östrogene und Ovulationshemmer sowie thyreostatische Substanzen die Ergebnisse in den hypothyreoten Bereich abfallen. Entscheidend für die praktische Anwendung beider Tests ist jedoch die Unempfindlichkeit gegenüber vorhergegangenen Jodgaben. Während der Schwangerschaft und der Menstruation verschieben sich die Ergebnisse gewöhnlich in Richtung auf eine Hypothyreose. Darüber hinaus können die verschiedensten Erkrankungen, wahrscheinlich durch Verschiebungen des Serumeiweißbildes, auch bei E u t h y r e o s e zu pathologischen Ergebnissen der in-vitro-Tests führen. Klare Regeln lassen sich für diese Beeinflussung jedoch noch nicht aufstellen, was daran aufgezeigt werden kann, daß z.B. bei Lebererkrankungen sowohl erhöhte wie erniedrigte als auch normale Werte gefunden wurden (HAMOLSKY und FREEDBERG 1964, VISSCHER 1963, FRIIS 1960). Darüber hinaus sollen verschiedene Krankheiten, wie metastasierte Malignome, Nierenerkrankungen, kardiale Arrhythmien usw. zu Verschiebungen des Testergebnisses führen, was aber im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit von weniger Interesse ist, da derartige Patienten nicht untersucht wurden.

Zur Beurteilung der Zuverlässigkeit des Sephadex-Tests interessierten besonders die am häufigsten auftretenden Störeinflüsse, und hierbei besonders diejenigen, die eine Beurteilung des Funktionszustandes der Schilddrüse durch den Radiojodtest oder die PB-127-J-Bestimmung erschweren.

- a) Das trifft vor allem für die vorherige Zufuhr von Jod in Form von Röntgenkontrastmitteln oder jodhaltigen Medikamenten zu. HANSEN untersuchte 1964 10 euthyreote Patienten vor und nach intravenöser Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln mit dem Sephadex-Test. Angaben über die Art des Kontrastmittels werden in der Arbeit nicht gemacht. Nur in einem der zehn Fälle wurde eine Beeinflussung beobachtet,

wobei der Wert aus dem oberen Normbereich (vor Kontrastmittelgabe) in den mittleren Normbereich (nach Kontrastmittelgabe) absank. Bei den 70 von STUMPF und GRAUL 1963 untersuchten Patienten war der Sephadex-Test in 3 Fällen unbeeinflusst, während in 2 Fällen eine Beeinflussung vorzuliegen schien, wobei jedoch nicht angegeben wird, in welcher Richtung die Verschiebung erfolgte. Beim Erythrozyten-Aufnahmetest berichteten CHRISTOFORI und DUNCAN 1964 durchschnittlich eine Woche nach Gabe eines Gallekontrastmittels über eine Erhöhung des HAMOLSKY-Tests. Auch ROBBINS und MURPHY hatten 1959 nach Jodgaben eine Aufnahmesteigerung der Erythrozyten beobachtet. Ähnlich berichteten auch BRAVERMAN und Mitarb. 1967 beim in-vitro-Test mit Ionenaustauscherschwämmchen über Verschiebungen in den hypothyreoten Bereich nach Jodzufuhr.

Im eigenen Krankengut wurde bei 7 der 17 untersuchten euthyreoten Patienten, die vor der Untersuchung in der einen oder anderen Form Jod inkorporiert hatten, Werte im hyperthyreoten Bereich festgestellt (vgl. Tabelle 3). Die Tatsache, daß von 7 irrtümlich auf eine Hyperthyreose deutenden Ergebnissen immerhin 6 nach Gabe von Gallekontrastmitteln auftraten, bestätigt die oben angeführten Ergebnisse im Schrifttum, nach denen sich besonders Gallekontrastmittel auf das Ergebnis von in-vitro-Tests störend auswirken. Eine eindeutige Erklärung läßt sich für die Störung gerade durch Gallekontrastmitteln nicht angeben. Es erscheint jedoch denkbar, daß im Sephadex-Test die Moleküle des Gallekontrastmittels in ähnlicher Weise der Gelfiltration unterliegen, wie die des Trijodthyronins und daß dadurch die Verschiebungen des Testergebnisses erklärt sind. Trotz dieser beobachteten Störanfälligkeit der Sephadex-Tests gegen vorherige Jodgaben bleibt jedoch festzuhalten, daß bei immerhin 10 der 17 untersuchten Patienten der Funktionszustand der Schilddrüse richtig angegeben wurde. Das PB-127-J zeigte demgegenüber nur in 4

der 17 Fälle ein der endgültigen Diagnose entsprechendes Ergebnis. Auch der Radiojodtest hatte mit nur 4 richtigen Ergebnissen bei 13 Patienten eine deutlich geringere Treffsicherheit als der Sephadex-Test. Demnach ermöglicht der Sephadex-Test häufig auch nach Jodgaben eine richtige Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, selbst wenn PB-127-J und Radiojodtest versagen. Die optimistische Annahme verschiedener Autoren, daß eine Beeinflussung der in-vitro-Tests durch Jodzufuhr nicht besteht, wird durch die vorliegende Untersuchungsergebnisse aber nicht bestätigt.

- b) Eine Vorbehandlung mit Östrogenen oder anabolen Hormonen wurde im eigenen Krankengut achtmal beobachtet, wobei in zwei Fällen (Lfd.Nr. 136 und 153) die genaue Art des Hormons nicht eruiert werden konnte (Tabelle 4). Immerhin ist die diagnostische Zuverlässigkeit des Sephadex-Tests mit 6 von 8 Fällen höher, als nach den Angaben im Schrifttum zu erwarten war (vgl. S. 27). Nach Tabelle 4 zeigt auch der T 3-Test von Abbott in 4 der 5 untersuchten Fälle ein der endgültigen Diagnose entsprechendes Ergebnis. Demgegenüber brachte das PB-127-J nur in 4 der 8 Fälle ein richtiges Resultat, der Radiojodtest sogar nur bei einem der 7 untersuchten Patienten.

Nach diesen Ergebnissen kann der Sephadex-Test auch nach vorheriger Gabe von anabolen Hormonen und Östrogenen in der Mehrzahl der Fälle mit Erfolg zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion herangezogen werden.

- c) Zur Beurteilung des Einflusses der Menstruation wurde der Sephadex-Test bei 15 Patientinnen während der Regel durchgeführt, in 9 Fällen parallel mit dem T 3-Test von Abbott. Überraschend ist hier das schlechte Abschneiden des Sephadex-Tests mit 6 irrtümlich auf eine Hyperthyreose deutenden Ergebnissen (vgl. Tabelle 5). Bis auf einen Fall (Lfd.Nr. 86) hatten alle Patientinnen mit einem irreführen-

den Ergebnis des Sephadex-Tests zusätzlich Medikamente erhalten, die möglicherweise eine Störung des Tests bewirkt haben können.

5) Der Sephadex-Test bei der Verlaufsbeurteilung der Hyperthyreose

Die Verlaufsbeurteilung einer Hyperthyreose während der Behandlung ist aufgrund des Radiojodtests oft nicht möglich. Beispielsweise muß eine thyreostatische Therapie längere Zeit abgesetzt werden, ehe die Jodaufnahme der Schilddrüse mit Radiojod beurteilt werden kann. In der ersten Zeit nach einer therapeutischen ^{131}I -Jod-Gabe läßt sich wegen der hohen noch in der Schilddrüse vorhandenen Aktivität die Radiojodaufnahme der Schilddrüse nur nach Gabe des höher energetischen ^{132}I -Jod unter Verwendung spektrometrischer Methoden bestimmen. Die quantitative Messung der proteingebundenen Serumaktivität ist kurz nach der Radiojodbehandlung gar nicht möglich. Auch das PB-127-J ist während der Behandlung einer Hyperthyreose nur bedingt verwertbar. Durch die während einer medikamentösen Thyreostatika-Therapie allgemein gleichzeitig verabreichten Dosis von Schilddrüsenhormon zur Hemmung der Hypophyse und zur Strumaprophylaxe verschiebt sich der Wert des PB-127-J: Bei Verwendung von Trijodthyronin sinken die PBJ-Werte ab, so daß eine zu hoch dosierte thyreostatische Medikation vorgetäuscht wird, nach Gabe von Schilddrüsen-Extrakten oder rechtsdrehendem Thyroxin (Dethyrona) mit seinem hohen Jodgehalt steigen die PBJ-Werte an, so daß eine nicht ausreichende Drosselung der Schilddrüsenfunktion vorzuliegen scheint.

- a) Ein Funktionstest der Schilddrüse, der durch diese Faktoren nicht beeinflußt wird, wäre deshalb von großem praktischen Interesse. Nach den eigenen Untersuchungsergebnissen (vgl. Tabelle 6a) erscheint aber der Sephadex-Test zur

Verlaufskontrolle nach Radiojodbehandlung wenig geeignet. Nach HAMOLSKY und Mitarb. 1957 entsprach bei 27 wegen Hyperthyreose behandelten Patienten der Erythrozyten-Aufnahmetest in 23 Fällen der jeweiligen Stoffwechselsituation. Bei 4 Patienten verhielt sich das Ergebnis jedoch noch ein Jahr nach Erreichen eines euthyreoten bzw. hypothyreoten Funktionszustandes im hyperthyreoten Bereich. Nach FRIDRICH 1965 kommt es nach dem Absetzen der thyreostatischen Behandlung bei der Hyperthyreose erst nach drei Wochen wieder zu einer erhöhten Erythrozyten-Aufnahme. Erst nach einer mitunter über Jahre konsequent durchgeführten antithyreoidalen Medikation mit euthyreoter Stoffwechselsituation zu Werten im Normbereich. 1963 beobachteten FREEDBERG und HAMOLSKY bei über 10.000 hyperthyreoten Patienten eine ausgezeichnete Korrelation der Erythrozyten-Aufnahme und dem Ansprechen auf die Behandlung. In 8 Fällen blieb die Erythrozyten-Aufnahme auch nach Erreichen eines euthyreoten oder hypothyreoten Funktionszustandes im hyperthyreoten Bereich. Bei 4 dieser Patienten kam es in der Folgezeit zu einer Übereinstimmung der Erythrozyten-Aufnahme mit dem klinischen Stadium.

Im eigenen Krankengut entsprach kurze Zeit nach Behandlung einer Hyperthyreose mit Radiojod, als klinisch noch eine Überfunktion bestand, der Sephadex-Test in 10 der 11 Fälle der klinischen Beurteilung. Von 8 Patienten, bei denen die Radiojodbehandlung schon länger zurücklag und klinisch eine Euthyreose bestand, deutete der Sephadex-Test aber immer noch in 6 Fällen auf eine Hyperthyreose.

Nach diesen Ergebnissen ist der Test wenig geeignet zur Verlaufskontrolle der Hyperthyreose nach Radiojodbehandlung.

- b) Etwas günstiger sind die Resultate des Sephadex-Tests bei der Hyperthyreose unter thyreostatischer Behandlung (vgl. Tabelle 6b). Immerhin verhielten sich aber auch hier noch 5

Sephadex-Tests bei den 13 Patienten, die während oder nach der thyreostatischen Behandlung klinisch euthyreot waren, außerhalb des Normbereichs. Von drei 3 hypothyreoten Patienten entsprach in 2 Fällen das Ergebnis des Sephadex-Tests der Stoffwechselsituation, während beim dritten Patienten (Lfd.Nr. 182) nach dem Sephadex-Test eine Euthyreose bestand. Demnach ist der Sephadex-Test zur Verlaufskontrolle der Hyperthyreose unter thyreostatischer Behandlung mit gewissen Einschränkungen brauchbar.

Im Gegensatz zum Sephadex-Test scheint der T 3-Test von Abbott zur Beurteilung des Verlaufs etwas günstiger zu sein. Allerdings reicht die Zahl der untersuchten Fälle nicht zu einer endgültigen Beurteilung aus. Immerhin entsprach der T 3-Test bei 4 der 5 untersuchten Patienten dem tatsächlichen Funktionszustand, unter thyreostatischer Behandlung sogar bei 8 der 9 untersuchten Fälle. Nach der Zusammenstellung der Tabelle 6a (Seite 30) ist zur Verlaufskontrolle der Hyperthyreose nach Radiojod-Behandlung am besten das PB-127-J geeignet, dessen Ergebnisse bei 16 der 19 Patienten dem tatsächlichen Funktionszustand entsprechen. Unter thyreostatischer Behandlung ist die Treffsicherheit des PB-127-J mit 12 von 18 Fällen geringer (vgl. Tabelle 6b), wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß in 3 Fällen infolge einer gleichzeitigen Substitution mit Trijodthyronin das PBJ vermindert erschien (Lfd.Nr. 51, 89, 189). Die Bestimmung der Radiojodaufnahme der Schilddrüse ist ebenso wie der Suppressionstest zur Verlaufsbeurteilung weniger geeignet, da sie eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machen.

- 6) Die diagnostische Treffsicherheit der verschiedenen in-vitro-Tests im Vergleich mit den eigenen Untersuchungen
In Tabelle 8 ist die im Schrifttum angegebene diagnostische Treffsicherheit einiger in-vitro-Tests bei den verschiedenen Funktionszuständen der Schilddrüse den eigenen Unter-

A) SEPHADEX-TEST

AUTOR	Patient.zahl	Diagnostische Treffsich.in %			Bemerkungen
		Hypo	Eu	Hyper	
Rabinowitz u. Mitarb. 1963	769		88		
Cuarón u. Fucugauchi 1964	147	95,8		97,0	
Cuarón 1966	400	95,3	95,8		
Gimlette 1967	397	78	97	90	Euthyreote Pat. m. verschiedenen Erkrankungen
	51		67		
Eigene Untersuchungen	192		80,2		
		85,7	77,1	93,8	

B) ERY-AUFN.TEST

Graul u. Mitarb. 1962	103	75	86	92	
Freedberg u. Hamolsky 1963	üb 10 000	94		98	Ergeb.a. Erfahr. v. 7 Jahren
Keiderling u. Mitarb. 1963	130		68,5		Pat.a.d.endem. Kropfgebiet
Fridrich 1965	457	71	85 89	57	
Cuarón 1966	400	89,6	89,8		
Báños u. Mitarb. 1967	614	70 78	80 84	82,4 92	

C) IONENALSTAUSSCHER

Börner u. Mitarb. 1964	51 Doppelbestimmung.	71	98	94	
Hörster u. Klein 1964	370 Doppelbestimmung.		ca. 75		
Börner u. Mitarb. 1966	1 194	86	95,4 95,5	90	
Eigenes Krankengut	88	100	87,5 87,8	81,8	

Tabelle 8

DIAGNOSTISCHE TREFFSICHERHEIT DER VERSCHIEDENEN
IN VITRO-TESTS

suchungsergebnissen gegenübergestellt. Auffallend ist die von verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich angegebene Treffsicherheit.

- a) So berichten FREEDBERG und HAMOLSKY 1963 über eine richtige Beurteilung des Funktionszustandes der Schilddrüse durch den Erythrozyten-Aufnahmetest in 94 bis 98 % aller Fälle, während KEIDERLING und Mitarb. 1963 nur in 68,5 % eine Übereinstimmung mit dem klinischen Bild und anderen Laborbefunden fanden.
- b) Über die besten Resultate mit dem Sephadex-Test berichtete CUARON 1966 mit einer Treffsicherheit von 95,8 %, während GIMLETTE 1967 insbesondere bei der Hypothyreose eine Treffsicherheit von nur 78 % und bei einer Gruppe von 51 euthyreoten Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen eine Treffsicherheit von sogar nur 67 % feststellte. Bei den eigenen 192 Patienten entsprach in 80,2 % das Ergebnis des Sephadex-Tests der endgültigen Beurteilung der Schilddrüsenfunktion.

Dieses im Vergleich zu manchen Angaben in der Literatur etwas ungünstigere Ergebnis dürfte darauf zurückzuführen sein, daß das Krankengut von vornherein so ausgewählt worden war, daß möglichst viele Patienten, bei denen nach den anderen Untersuchungen der Funktionszustand der Schilddrüse nicht eindeutig abgeklärt war, untersucht wurden. Deshalb enthält das untersuchte Kollektiv einen unverhältnismäßig großen Prozentsatz solcher Patienten, die vor der Untersuchung Jod in der einen oder anderen Form erhalten hatten, oder wegen einer Hyperthyreose in Behandlung waren. Wie in der Diskussion gezeigt werden konnte, führen die verschiedensten exogenen Störeinflüsse beim Sephadex-Test, ähnlich wie bei den anderen in-vitro-Tests, in einem erhöhten Prozentsatz zu einem nicht dem eigentlichen Funktionszustand der Schilddrüse entsprechenden Ergebnis, was auch mit dem

von GIMLETTE 1967 berichteten Erfahrungen übereinstimmt.

- c) Weniger anfällig gegen exogene Störungen scheint nach den Befunden am eigenen Krankengut der in-vitro-Test mit Ionen-austauscherharzen zu sein, der hier mit dem Testbesteck von Abbott an 88 der insgesamt 192 Patienten durchgeführt wurde. Bei 77 dieser 88 Patienten entsprach das Ergebnis der endgültigen Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, was beim Sephadex-Test nur für 70 Patienten zutraf. Da der in-vitro-Test mit Ionenaustauscherharz mit dem Testbesteck von Abbott zudem technisch einfacher durchzuführen ist, ist er nach dem Ergebnis dieser Untersuchungen für die routinemäßige Untersuchung der Schilddrüsenfunktion vorzuziehen.

Zusammen mit den anderen in-vitro-Tests besitzt der Sephadex-Test den großen Vorteil, daß der Patient keiner Strahlenbelastung ausgesetzt wird. In-vitro-Tests sind deshalb besonders für die Untersuchung von Kindern geeignet, bei denen jede Belastung mit ionisierenden Strahlen soweit als möglich vermieden werden sollte. In der Schwangerschaft dagegen sind die in-vitro-Tests zur Funktionsbeurteilung der Schilddrüse wenig geeignet, da sie mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft in zunehmendem Maße Werte im hypothyreoten Bereich ergeben.

Zur Durchführung der in-vitro-Tests ist die persönliche Anwesenheit des Patienten nicht erforderlich, da lediglich eine Serumsprobe benötigt wird.

Technisch ist die Durchführung der in-vitro-Tests gegenüber der mikro-chemischen Bestimmung des PB-127-J wesentlich einfacher und weniger zeitraubend. Darüber hinaus führen die in-vitro-Tests auch nach der vorherigen Verabreichung von Jod, die ein diagnostisch verwertbares PB-127-J ausschließt, in der Mehrzahl der Fälle nicht zu einer Beeinträchtigung des Ergebnisses.

Insbesondere wegen der leichten Durchführbarkeit sind die in-vitro-Tests deshalb besonders als Suchtests zum Ausschluß von Funktionsstörungen der Schilddrüse geeignet. Da die in-vitro-Tests überwiegend durch andere Störfaktoren in ihrem Aussagewert beeinträchtigt werden als der Radiojodtest und das PB-127-J können sie gerade bei diagnostisch schwierigen Fällen zusammen mit den anderen Untersuchungsergebnissen die endgültige Beurteilung der Schilddrüsenfunktion wesentlich erleichtern. Als einziger Test zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion sind sie aber nicht zu empfehlen.

D) Zusammenfassung

Der in-vitro-Sephadex-Test wurde an 192 überwiegend ambulanten Patienten im Alter zwischen 17 und 81 Jahren und mit unterschiedlichen Funktionszuständen der Schilddrüse durchgeführt.

Um ein Urteil über die diagnostische Aussagekraft des Tests zu gewinnen, wurden bevorzugt solche Patienten ausgewählt, bei denen der Radiojod-Test, die Bestimmung des PB-127-J oder der klinische Befund eine eindeutige Beurteilung der Schilddrüsenfunktion nicht zuließen. Deshalb enthält das Krankengut eine relativ große Zahl von Patienten, die vor der Untersuchung jodhaltige Medikamente, Röntgenkontrastmittel oder andere Medikamente erhalten hatten, die die Funktionstests der Schilddrüse beeinträchtigen können. Das Ergebnis des Sephadex-Tests wurde mit dem Resultat der anderen Schilddrüsenfunktionsproben (PB-127-J, Radiojod-Test, Suppressionstest, T 3-Absorptionstest mit Ionenaustauscherharz) verglichen und in Beziehung gesetzt zu der endgültigen Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, die auf dem Ergebnis aller Laboratoriumsuntersuchungen und des klinischen Befundes beruhte.

Das Ergebnis des Sephadex-Tests entsprach der endgültigen Diagnose in 93,8 % der Hyperthyreosen, 77,1 % der Euthyreosen und 85,7 % der Hypothyreosen, was insgesamt einer diagnostischen

Treffsicherheit von 80,2 % entsprach.

Am stärksten wird die Schilddrüsenfunktionsprüfung durch vorherige Verabreichung jodhaltiger Substanzen beeinträchtigt. Im eigenen Krankengut fanden sich bei 17 Patienten nach Jodgaben in 7 Fällen irreführende Ergebnisse. Obwohl damit die Treffsicherheit des Sephadex-Tests bei dieser Patientengruppe wesentlich höher ist als die des PB-127-J oder des Radiojodtests, findet sich andererseits die weitverbreitete Meinung nicht bestätigt, daß in-vitro-Tests durch einen erhöhten Jodspiegel im Blut nicht beeinflußt werden.

Demgegenüber haben nach den eigenen Untersuchungsergebnissen Östrogene und anabole Hormone weniger Einfluß auf den Sephadex-Test, als erwartet worden war. Ein richtiges Ergebnis wurde immerhin bei 6 der 8 Patienten dieser Gruppe erzielt. Das Ergebnis des Sephadex-Tests bei 15 Patientinnen während der Menstruation entsprach in 9 Fällen der endgültigen Diagnose. Die 6 irreführenden Resultate dieser Gruppe sind aber nicht eindeutig zu verwerfen, weil in 5 Fällen zusätzliche Störeinflüsse vorlagen, die ebenfalls eine Verschiebung des Testergebnisses bewirkt haben können.

Zur Verlaufskontrolle der Hyperthyreose nach Radiojodbehandlung ist der Sephadex-Test nach den eigenen Untersuchungsergebnissen nicht geeignet: bei 6 der 8 nach Radiojodbehandlung euthyreoten Patienten deutete der Test noch auf eine Hyperthyreose. Günstiger sind die Testergebnisse unter thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose, wo sie bei 12 der 18 Patienten mit dem klinischen Status übereinstimmten.

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des Sephadex-Tests war sehr gut: bei 9 Doppelbestimmungen betrug die maximale Abweichung zweier Bestimmungen voneinander 1,9 %. Die Dauer der Lagerung des Serums im Kühlschrank bei 4° C hatte auf das Testergebnis nach 4 und 6 Monaten keinen Einfluß.

Als zusätzliche Untersuchung zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion ist der Sephadex-Test gut geeignet. Wie bei anderen in-vitro-Tests ist die Inkorporierung radioaktiver Substanzen nicht erforderlich. Da der Test gegen andere Störeinflüsse anfällig ist als andere Methoden der Schilddrüsenfunktionsprüfung, bietet er zu diesen eine willkommene Ergänzung. Als alleinige Schilddrüsenfunktionsprüfung ist der Sephadex-Test, ebenso wie andere in-vitro-Tests, wegen der insgesamt höheren Versagerquote nicht geeignet.

Literatur-Verzeichnis

1. BÁNOS, Cs., J. TAKO, J.P. RADO, I. KRASZNAI und I. GÖSCHL:
Diagnostic Value of the ^{131}I -Labelled
Triiodothyronine Red Blood Cell Uptake Test.
Nucl.-Med. 6 : 124 (1967)
2. BÖRNER, W., W. HOHBACH, E. MOLL und H. KAFFARNIK:
Der J ^{131}I -Trijodthyronin-in-vitro-Test in der
Schilddrüsendiagnostik.
Med. Welt 832-837 (1964)
3. BÖRNER, W., E. MOLL und W. ROMEN:
Zur Methodik des ^{131}J -Trijodthyronin-in-vitro-Tests.
Nucl.-Med. 5 : 76 (1965)
4. BÖRNER, W., W. HOHBACH, E. MOLL und H. BAYER:
Treffsicherheit des ^{131}J -Trijodthyronin in vitro
Tests in der Schilddrüsendiagnostik.
Klin. Wschr. 44 : 973 (1966)
5. BRAVERMAN, L.E., A.E. FORSTER und R.A. ARKY:
Oragrafin and the Triiodothyronine Uptake Test of
Thyroid Function.
J. Nucl.Med. 8 : 209 (1967)
6. CRISTOFORI, F.C. und G.G. DUNCAN:
Effect of a New Orally Administered Cholecystographic
Compound on the I ^{131}I -Triiodothyronine Red Cell-
Uptake Test of Thyroid Function.
New Engl. J. Med. 271 : 564 (1964)
7. CUARÓN, A.:
Relationship between the in-vitro Uptake of
 ^{131}I -Triiodothyronine by Erythrocytes and its
Binding by Serum Proteins in Thyroid Diseases.
J clin. Endocr. & Metab. 26 : 53 (1966)
8. CUARÓN, A., und M.L. RANGEL:
Comparison between Uptake of I ^{131}I -Triiodothyronine
by Erythrocytes and Sephadex Method.
J. nucl. Med. 6 : 328 (1965)
9. CUARÓN, A., und M.E. FUCUGAUCHI:
The Binding of ^{131}I -Triiodothyronine by Serum Proteins
as an in vitro Test of Thyroid Function.
Acta endocr. (Kbh) 46 : 161 (1964)

10. DYEBERG, J., T. HAUERBACH, U. HOLM-ANDERSEN, N. HOLME,
F. KRUSE und J.A. NIELSEN:
Uptake of I 125 Labelled L-Triiodothyronine by Human
Erythrocytes and Sephadex G-25 Medium as an in vitro
Test of Thyroid Function.
NORD.MED. 77:43 (1967)
zit.nach: Excerpta Medica, Nuclear Medicine 4:621 (1967)
11. von FELLEBERG, Th.:
Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel
des Jods.
Erg. Physiol. 25 : 176 (1926)
12. FLOCK, E.V., J.L. BOLLMANN, J.H. GRINDLAY und G.H. STOBIE:
Partial Deiodination of L-Thyroxine
Endocrinology 69 : 626 (1961)
13. FREEDBERG, A.S. und M.W. HAMOLSKY:
The Usefulness of the in vitro Erythrocyte Uptake of
I 131-Triiodothyronine in the Diagnosis and Therapy
of Thyroid Disorders.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, 5. Band,
Hrg. v. K. Fellingner und R. Höfer.
Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1963
Seite 161-177.
14. FRIDRICH, R.:
Die Stellung des I 131-Erythrocyten-Trijodthyronintests
in der Schilddrüsenroutinediagnostik.
Schweiz.med.Wschr. 95 : 624 (1965)
15. FRIIS, T. und H.P. ØSTERGAARD KRISTENSEN:
The in vitro Uptake by Human Erythrocytes of Labelled
L-Triiodothyronine in Cases of Chronic Bronchitis with
Carbon Dioxide Retention and Renal Insufficiency.
Acta Endocr. 36 : 335 (1961)
16. FRIIS, T. und V. REINICKE:
The Effect of Prednisone on the Thyroid Function with
Special Reference to the in vitro Uptake by Erythrocy-
tes of L-Triiodothyronine Labelled with 131 I.
Acta Endocr. 42 : 1 (1963)
17. FRIIS, T.:
On the Mechanism of the in vitro Uptake of I 131-
Labelled L-Triiodothyronine by Human Erythrocytes.
Acta Endocr. (Kbh) 33 : 134 (1960)
18. FRIIS, T.:
In vitro Uptake of I 131 Labelled L-Triiodothyronine
by Human Erythrocytes.

Acta Endocr. 33 : 117 (1960)

19. FRIIS, T.:
Comparative Study on the in vitro Uptake of Labelled L-Thyroxine and L-Triiodothyronine by Human Erythrocytes in Hyperthyroidism and Hypothyroidism.
Dan.med.Bull. 7 : 89 (1960)
zit.nach:Zbl.ges.inn.Med. 31 : 219 (1961)
20. GEORGI, P., H.-J. ALTENBRUNN und W. NOWACK:
Untersuchungen zum in-vitro-J 131-Trijodthyronin-Serumtest.
Rad.biol.ther. 8 : 733 (1967)
21. GERMAR, H.J., V. MANIPOL und P.C. CAMPOS:
Serum Protein-Binding of Radioactive Triiodothyronine in the Evaluation of Thyroid Function Using Sephadex Gel Filtration.
J. Philipp.med.Ass. 40 : 1011 (1964)
22. GIMLETTE, T.M.D.:
Use of Sephadex Column Chromatography in the Assessment of Thyroid Status.
J.Clin.Path. 20 : 170 (1967)
23. GRAUL, E.H., W. STUMPF und A. KREYE:
In-vitro Bestimmung der Schilddrüsenfunktion mit Hilfe des radioaktiv markierten Trijodthyronins.
Med.Klin. 57 : 1562 (1962)
24. GRAUL, E.H. und W. STUMPF:
Schilddrüsenfunktions-Diagnostik mit Radiojod ohne Inkorporierung des Radionuklids.
Dtsch.med.Wschr. 88 : 1886 (1963)
25. GROSS, J. und R. PITT-RIVERS:
Triiodothyronine in Relation to Thyroid Physiology.
Recent Progr. Hormone Res. 10 : 109 (1954)
26. HAMOLSKY, M.W., M. STEIN und A.S. FREEDBERG:
The Thyroid Hormone-Plasma Protein Complex in Man. II.
A New in vitro Method for Study of "Uptake" of Labelled hormonal Components by Human Erythrocytes.
J.clin.Endocr. & Metab. 17 : 33 (1957)
27. HAMOLSKY, M.W., A. GOLODETZ und A.S. FREEDBERG:
The Thyroid Hormone-Plasma Protein Complex in Man. III.
Further Studies on the Use of the in vitro Red Blood Cell Uptake of Thyroid Function.
J.clin.Endocr. & Metab. 19 : 103 (1959)

28. HANSEN, H.F.:
Determination of Thyroid with I 131-Triiodothyronine and Sephadex. Studies in Normal Subjects and Patients with Thyrotoxicosis. Examination of Normal and Thyrotoxic Patients.
Ugeskr. Laeg. 126 : 1471 (1964)
29. HARRINGTON, C.R.:
The Thyroid Gland. Its Chemistry and Physiology.
Oxford Univ. Press, London 1933
30. HORST, W., und H. RÖSLER:
Der Transport des Hormonjods im menschlichen Serum.
Klin.Wschr. 31 : 13 (1953)
31. HORST, W.:
Methoden und Ergebnisse des Radiojodstoffwechsel-Studiums zur Diagnostik thyreoidaler und extra-thyreoidaler Erkrankungen.
Klin.Wschr. 30 : 439 (1952)
32. HORST, W.:
Zur diagnostischen Anwendung von Radiojod 131
Strahlentherapie 85 : 183 (1951)
33. HORST, W.:
Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen.
In: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung. Ergebnisse 1952-1958.
Hrg.v. Schinz, H.R., R. Glauner und A. Rüttimann.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart, 1959
34. HORSTER, F.A. und E. KLEIN:
Die Anwendung von radioaktivem Trijodthyronin zur Diagnostik der Schilddrüsenfunktion in vitro.
Dtsch.med.Wschr. 89 : 983 (1964)
35. INIDA, M., K. KOSHIYAMA, K. TORIZUKA, H. AKAGI und J. MIYAKE:
Clinical Studies on the Metabolism of 131 I-Labelled L-Thyroxine.
J.clin.Endocr.&Metab. 24 : 775 (1964)
36. JACOBS, W.L.W. und H.A. ZONDAG:
Simple Screening Test for the Evaluation of Thyroid Function (Experience with two in-vitro 131 I Thyroid Function Tests Based on Resin Uptake and Sephadex Gel Filtration.
Clin.chim.Acta 20 : 113 (1968)

37. JENKINSON, I.S. und J.D. YOUNG:
Comparative Studies of Iodine-131- and Iodine-125-
Labelled Triiodothyronine in Resin Uptake Studies.
J.nucl.Med. 7 : 281 (1966)
38. KEIDERLING, W., D. EMRICH, P. PFANNENSTIEL, N. KLEINE
und G. HOFFMANN:
Klinische Brauchbarkeit der in vitro Erythrocyten-
Aufnahme von J 131-markiertem Trijodthyronin zur
Beurteilung der Schilddrüsenfunktion.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, 5.Band.
Hrg.v. K. Fellingner und R. Höfer.
Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1963
Seite 178-186
39. KEIDERLING, W., D. EMRICH, P. PFANNENSTIEL, G. MEURET
und G. HOFFMANN:
Ergebnisse und Probleme bei der Anwendung der in
vitro Aufnahme von Radiotrijodthyronin durch
Erythrozyten (J 131 T 3-EA) in der Klinik.
Med.Welt 10 : 460 (1964)
40. KENDALL, E.C.:
The Isolation in Crystalline Form of the Compound
Containing Iodine which Occurs in the Thyroid; its
Chemical Nature and Physiological Activity.
Trans.Ass.Amer.Physns. 30 : 420 (1915)
41. MEYERS, J.H. und E.B. MAN:
Artificial Values of Serum Precipitable Iodine after
Clinical Intramuscular Injections of Mercuhydrin.
I.Lab.clin.Med. 37 : 867 (1951)
42. MIEDZINSKI, J.W. und D. PISAREK-MIEDZINSKA:
Sephadex Gel Filtration Method for Determination of
Protein-Bound Triiodothyronine-131 I as an in-vitro
Test of the Thyroid Function.
POL.MES.J 6 : 1379 (1967)
zit.nach:Excerpta Medica Nuclear Medicine 5:696 (1968)
43. MITCHELL, M.L. und M.E. O'ROURKE:
Resin Uptake of Radiothyroxine in Sera from
Non-Pregnant and Pregnant Women.
J.clin.Endocr. & Metab. 18 : 1437 (1958)
44. MITCHELL, M.L., A.B. HARDEN, M.E. O'ROURKE:
The in vitro Resin Sponge Uptake of Triiodothyronine
I-131 from Serum in Thyroid Disease and in Pregnancy.
J.clin.Endocr. & Metab. 20 : 1474 (1960)

45. OBERDISSE, K. und E. KLEIN (Hrsg.):
Die Krankheiten der Schilddrüse.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967
46. PITT-RIVERS, R. und J.R. TATA:
The Thyroid Hormones.
Pergamon, London 1959
47. PITT-RIVERS, R. und W.R. TROTTER (Hrsg.):
The Thyroid Gland - Band I and II
Butterworths, London 1964
48. RABINOWITZ, J.L. und B. SHAPIRO:
Observations on the Uptake of I ¹³¹-Triiodothyronine
by Erythrocytes.
J.nucl.Med. 3 : 309 (1962)
49. RABINOWITZ, J.L., B. SHAPIRO und P. JOHNSON:
"Sephadex Chromatographic" Test in the Evaluation of
Thyroid Function.
J.nucl.Med. 4 : 139 (1963)
50. ROBBINS, J. und J.E. RALL:
Proteins Associated with the Thyroid Hormones.
Physiol.Rev. 40 : 415 (1960)
51. ROBBINS, L.R. und M.E. MURPHY:
Experience with the in vitro Erythrocyte Uptake of
I ¹³¹ Labelled L-Triiodothyronine in a Kontine
Clinical Laboratory.
J.clin.Endocr. & Metab. 19 : 1292 (1959)
52. ROCHE, J. und R. MICHEL:
Nature, Biosynthesis and Metabolism of Thyroid
Hormones.
Physiol.Rev. 35 : 583 (1955)
53. SCRIBA, P.C., R. LANDGRAF, H.G. HEINZE und K. SCHWARZ:
Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an
Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration.
Klin.Wschr. 44 : 69 (1966)
54. SCRIBA, P.C., H.G. HEINZE, R. LANDGRAF, K.W. FREY und
K. SCHWARZ:
Klinische Bedeutung der Bestimmung der Bindung von
Trijodthyronin an Serum Proteine mittels Dextran-Gel-
Filtration.
Klin.Wschr. 44 : 131 (1966)

55. SELENKOW, H.A. und C.S. HOLLANDER:
Physiologic, Pharmacologic and Therapeutic
Considerations in Surgery for Hyperthyroidism.
Anesthesiology 24 : 425 (1963)
56. SHAPIRO, B. und J.L. RABINOWITZ:
A Chromatographic Method Utilizing Sephadex for the
Separation of Free Iodide, Proteinbound and Unbound
Triiodothyronine in Sera.
A) Clinical Correlations with the Hamolsky T 3-RBC
Uptake Method. (108 Cases)
J.nucl.Med. 3 : 417 (1962)
57. SODEE, B.D.:
Clinical Usefulness of the I 131 Triiodothyronine
Erythrocyte Uptake Test.
J.Amer.med.Ass. 185 : 100 (1963)
58. STERLING, K. und M. TABACHNICK:
Resin Uptake of I 131-Triiodothyronine as a Test
of Thyroid Function.
J.clin.Endocr. & Metab. 21 : 456 (1961)
59. STUMPF, W. und E.H. GRAUL:
In-vitro-Bestimmung der Schilddrüsenfunktion mit dem
Serum-T 3-Test.
Med.Klin. 58 : 192 (1963)
60. TATA, J.R.:
Interaction between Thyroid Hormones and Extra-
and Intracellular Proteins.
Bull.Soc.Chim.biol. (Paris) 42 : 1171 (1960)
Zit nach Bianca-Rosa Scazziga und Thérèse Lemarchand-
Beraud
Documenta Geigy, Acta clinica Nr. 5, 1966. Die Patho-
physiologie der Schilddrüse.
61. VISSCHER, R.D.:
T 3-I 131 Binding Capacity of Serum Proteins:
A test for Evaluation of Complications of Pregnancy.
Am.J.Obstetr.Gynec. 86 : 829 (1963)

Herrn Professor Dr. A. Heymer danke ich für die
Überlassung des Themas und Herrn Dr. G.H. Leistner
für die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 6. Juni 1934 wurde ich in Nkwatia/Ghana als viertes Kind des Plantagenbesitzers Yaw Adonteng und seiner Ehefrau Comfort Adonteng, geb. Asantewa, geboren. Von Januar 1942 bis Dezember 1947 besuchte ich die Grundschule in Nkwatia/Ghana. Von Januar 1948 bis Dezember 1951 war ich Schüler der Mittelschule in Nkwatia/Ghana. Von Januar 1952 bis Dezember 1955 besuchte ich die Odorgonno Secondary School in Accra/Ghana, wo ich im Dezember 1955 meine Prüfungen zum West African School Certificate bestand. Von Oktober 1956 bis Oktober 1959 studierte ich Physik und Chemie am Norwood Technical College, London/England. Ich schloß dieses College mit dem General Certificate of Education (GCE), Advanced Level, ab. Nach erfolgter Zulassung an der Universität Bonn nahm ich an dem Deutschkurs für Ausländer von November 1959 bis April 1960 teil. Im Sommersemester 1960 begann ich das Studium der Medizin an der Universität in Bonn, bestand im April 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 28.2.1963 die ärztliche Vorprüfung. Im Sommersemester 1963 begann ich den klinischen Teil meines Studiums an derselben Universität, wo ich am 17. Januar 1967 mein medizinisches Staatsexamen ablegte.

Seit Mai 1967 habe ich meine Ausbildung als Medizinalassistent an verschiedenen Kliniken und Krankenhäusern fortgesetzt.

